

TRABAJO FIN DE GRADO

Riesgo de hemorragia gastrointestinal alta y baja asociada al tratamiento con AINEs, antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes orales. Estudio de casos y controles.

Risk of upper and lower gastrointestinal bleeding associated with NSAID, antiplatelet and anticoagulant treatments: A case-control study

Autor/es:

Zapater López, Raúl

Director/es:

Lanas Arbeloa, Ángel

Grado en Medicina 2010-2016

Índice

1. RESUMEN	4
2. INTRODUCCIÓN	6
2.1.- Antecedentes y estado actual del tema	
2.2.- Factores de riesgo	
3. HIPÓTESIS	12
4. OBJETIVOS	13
4.1.- General	
4.2.- Primario	
4.3.- Secundarios	
5. MATERIAL Y MÉTODOS	14
6. RESULTADOS	21
7. DISCUSIÓN	30
8. CONCLUSIONES	33
9. BIBLIOGRAFÍA	34
10. ANEXOS	36

1. Resumen

Introducción y objetivos: El tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o ácido acetilsalicílico (AAS) a bajas dosis se asocia con un incremento en el riesgo de hemorragia digestiva alta. Existe menos evidencia sobre el riesgo asociado a antiagregantes plaquetarios (AP) y anticoagulantes orales (ACO), tanto nuevos como clásicos. Sin embargo, la toxicidad de estos fármacos no ha sido bien estudiada en relación al tracto digestivo bajo. El objetivo principal de este estudio es cuantificar el riesgo de hospitalización por HDA y por HDB no varicosas, asociadas al uso de AINEs, AAS u otros AP, y ACO; y su relación potencial con factores que pueden modificar dicho riesgo.

Material y métodos: Se diseñó un estudio de casos y controles, en el que se incluyeron los pacientes que fueron ingresados por hemorragia digestiva, confirmada mediante endoscopia u otros procedimientos. Pacientes no hospitalizados fueron utilizados como controles y emparejados por sexo y edad (± 5 años), cumpliendo los mismos criterios de elegibilidad que el caso. El consumo de fármacos en los 7 días previos al ingreso por hemorragia digestiva fue considerado como reciente. El análisis de los datos se llevó a cabo mediante el test de Chi-Cuadrado y el test U Mann-Whitney. Para analizar normalidad de las variables se usó el test de Kolmogorov-Smirnov. Para estimar los Odds Ratio (OR) ajustados y los intervalos de confianza (IC 95%) se realizó regresión logística binaria.

Resultados: El consumo reciente de AAS a bajas dosis, AP o ACO se asoció con un aumento del riesgo de hemorragia digestiva; siendo el riesgo dos veces mayor para los ACO (OR 3,351; IC 95% 1,928 – 5,826) que para el AAS (OR 1,724; IC 95% 1,072-2,775). El tratamiento con AINEs también se asoció con un incremento del riesgo de hemorragia digestiva. El riesgo aumentó para HDA (OR 3,798; IC 95% 1,645 – 8,768), pero no se evidenció con HDB (OR 1,000; IC 95% 0,509 – 1,964). El uso de IBP se asoció a un mayor riesgo de HDB (OR 2,586; IC 95% 1,550 – 4,316).

Conclusiones: El consumo de AINEs, AAS a bajas dosis, ACO y AP se asocia con un aumento del riesgo de hemorragia digestiva. El tratamiento con ACO parece ser el factor que más aumentó el riesgo de hemorragia digestiva. El tratamiento con IBP se asoció con un riesgo incrementado de HDB.

Palabras clave: Hemorragia digestiva; Anticoagulantes, Antiagregantes, AAS; AINE; IBP; Úlcera péptica; Hemorragia diverticular; Intestino delgado; Colon; Estómago.

1. Abstract

Background & Aims: Treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) or low-dose acetylsalicylic acid (ASA) is associated with increased risk of upper gastrointestinal bleeding. There is little evidence on the risk associated with antiplatelet (AP) and anticoagulants, both new and classic. Furthermore, the toxicity of these drugs has not been well studied in the lower digestive tract. The main aim of this study is to estimate the risk of hospitalization because of non variceal upper and lower gastrointestinal bleeding, associated with NSAIDs, ASA or other AP, and oral anticoagulants.

Methods: We performed a case-control study, which used data collected from patients who were admitted for gastrointestinal bleeding, confirmed by endoscopy or other procedures. Non-hospitalized people were used as controls and matched for gender and age (± 5 años), with the same eligibility criteria than cases. Drug use was considered recent when taken within 7 days or less before hospitalization. Data analysis to estimate Odds Ratios and confidence intervals (95% CI) was calculated both crude and adjusted logistic regression.

Results: Recent low-dose ASA, AP or oral anticoagulants were associated with increased risk of gastrointestinal bleeding. This risk was almost two-fold higher for oral anticoagulants (OR 3,351; 95% CI 1,928 – 5,826) than for low-dose ASA treatment (OR 1,724; 95% CI 1,072-2,775). NSAIDs were also associated with an overall increased risk of bleeding; this risk was higher for upper (OR 3,798; 95% CI 1,645 – 8,768), but not for lower bleeding (OR 1,000; CI 95% 0,509 – 1,964). PPI use was associated with an increased risk of lower gastrointestinal bleeding (OR 2,586; 95% CI 1,550 – 4,316).

Conclusions: NSAIDs, low-dose ASA, oral anticoagulants and AP use is associated with an increased risk of gastrointestinal bleeding. Anticoagulant treatment appears to be the strongest risk factor for gastrointestinal bleeding. PPI are associated with an increased risk of lower gastrointestinal bleeding.

Keywords: *Gastrointestinal bleeding; Anticoagulants, Antiplatelet, ASA; NSAID; PPI; Peptic Ulcer; Diverticular Bleeding; Small Bowel; Colon; Stomach.*

2. Introducción

2.1. Antecedentes y estado actual del tema

Magnitud del problema

Actualmente, los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) están entre los fármacos más utilizados en todo el mundo por sus propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas; ya sea bajo prescripción médica o bajo autoprescripción (OTC: over-the-counter). Sin embargo, a pesar de sus beneficios, se han relacionado con un amplio espectro de efectos secundarios, entre los que se encuentran eventos cardiovasculares o digestivos, toxicidad renal o incremento de la presión arterial entre otros.¹

AINES y hemorragia digestiva alta

Es bien conocida la relación entre el uso de AINES y la hemorragia digestiva alta (HDA) no varicosa², cuya principal base fisiopatológica es la inhibición persistente y moderada de la COX-1 gástrica, lo cual resulta en una inhibición de la síntesis de prostaglandinas (PGE₂ y PGI₂), claves para mantener el flujo sanguíneo de la mucosa gástrica e incrementar la producción de mucus y bicarbonato; y en un aumento de la síntesis de leucotrienos, que inducen la isquemia e inflamación de la mucosa. Además, se ha propuesto que en un pequeño porcentaje de los pacientes, esta inhibición de la COX-1 gástrica se combina con una inhibición de alto grado de la COX-1 plaquetaria, lo que se traduce en una supresión de la síntesis de tromboxano A2 (TXA2), encargado de la agregación plaquetaria, favoreciendo aún más el sangrado gastrointestinal.³

Alrededor de un 30-50% de los pacientes que toman AINES presentan lesiones endoscópicas (hemorragias subepiteliales, erosiones, úlceras), localizadas fundamentalmente en el antro gástrico, y que, a menudo, son asintomáticas.¹

Habitualmente, las complicaciones hemorrágicas se desarrollan sin los síntomas típicos de úlcera (dolor epigástrico o dispepsia). Aunque los usuarios de AINES frecuentemente relatan síntomas como reflujo gastroesofágico, hinchazón abdominal, saciedad temprana o náuseas postprandiales; estos no indican con fiabilidad la presencia de lesiones en la mucosa del tracto GI superior (úlceras, sangrado, perforación, obstrucción y erosiones extensas).⁴

AINES y hemorragia digestiva baja

Numerosos estudios de los últimos años sugieren que los AINEs incrementan el riesgo de hemorragia digestiva baja (HDB) y de otras complicaciones del tracto digestivo inferior (TDI), como perforación o diverticulitis, en una magnitud similar a como sucede en el caso de la HDA.¹ Gracias a la cápsula endoscópica, se ha observado que, al igual que ocurre en el estómago y el duodeno, los AINEs provocan también lesiones macroscópicas en la mucosa intestinal (petequias, erosiones, y úlceras).⁵ Aún así, la asociación con lesiones en el tracto GI inferior no ha sido bien caracterizada ni estudiada¹, por lo que la enteropatía inducida por AINEs está ganando protagonismo en esta última década, tanto por la introducción de la cápsula endoscópica, que ha permitido el diagnóstico de lesiones que antes pasaban desapercibidas; como por el incremento en el uso de AINEs y AAS a bajas dosis, y el aumento de incidencia de complicaciones del TDI.

Unas mejores estrategias de prevención han provocado un cambio en el patrón de las complicaciones del tracto digestivo en las dos últimas décadas, observándose un descenso de las complicaciones digestivas altas, frente a un incremento de las complicaciones digestivas bajas. Además, los eventos en el TDI se han relacionado con una mayor mortalidad, duración de hospitalización y utilización de recursos que los del TDS.⁶

Una de las principales medidas preventivas de la HDA por AINEs en los pacientes con mayor riesgo de sangrado es la coterapia con inhibidores de la bomba de protones (IBP), gracias a que inhiben la secreción gástrica de HCl por las células parietales. Esta medida ha conseguido reducir la incidencia de complicaciones hemorrágicas en estómago y resto de tracto digestivo superior, pero no se ha demostrado ningún beneficio a la hora de prevenir la formación de lesiones en la mucosa del tracto digestivo inferior.⁷ Incluso hay estudios en los que se ha sugerido que los IBP potencian la toxicidad de los AINEs en la mucosa intestinal, debido fundamentalmente a que ocasionan desequilibrios en la flora intestinal, con sobrecrecimiento de aerobios gramnegativos y grampositivos, fenómeno conocido como disbiosis intestinal.⁸

En relación a los inhibidores selectivos de la COX2 (coxibs) se ha documentado que disminuyen el riesgo de desarrollar úlceras gastroduodenales y otras complicaciones gastrointestinales frente a los AINEs tradicionales⁹; aunque siguen causando más daño en comparación con el placebo; mientras que han demostrado similar eficacia en la prevención de eventos en el tracto digestivo superior en comparación con la combinación de un AINE tradicional con un

IBP.¹⁰ Sin embargo, en el caso del TDI, se asocian igualmente con alta prevalencia de lesiones intestinales y no confieren protección frente al sangrado gastrointestinal bajo.¹¹

AAS a dosis bajas y hemorragia digestiva

El AAS a altas dosis se comporta como un antiinflamatorio y daña el tubo digestivo de una manera similar a los AINEs. La aspirina a bajas dosis (75-325 mg/día) se utiliza por su efecto antiagregante en la prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, gracias a su inhibición de la COX-1 plaquetaria, pero aún a bajas dosis, se asocia con lesiones a nivel del TDS y el TDI.¹²

Los efectos secundarios en el TDS relacionados con la ingesta de AAS a bajas dosis son diversos, y van desde síntomas leves sin repercusión clínica significativa, como reflujo gastroesofágico, pirosis o dispepsia¹³; hasta complicaciones más graves como hemorragia digestiva alta¹⁴. Estos efectos adversos se explican, al igual que sucede con los AINEs, por la inhibición dosis-dependiente de la COX-1 en las células de la mucosa gástrica, disminuyendo así la producción de prostaglandinas mucoprotectoras; a lo que hay que sumar la inhibición del tromboxano A2 plaquetario, que prolonga el tiempo de hemorragia y favorece el sangrado gastrointestinal.¹⁵

La anemia ferropénica es una complicación frecuente en los usuarios crónicos de AAS a bajas dosis, y se ha relacionado con el sangrado procedente de lesiones de pequeño tamaño en la mucosa del intestino delgado (erosiones, petequias o úlceras), que tienden a ser más importantes en la región distal. Como se ha señalado anteriormente, la toxicidad gastrointestinal del AAS es dosis-dependiente, por lo que parece ser que el AAS a bajas dosis es menos lesivo para la mucosa del intestino delgado que los AINEs o el AAS a dosis altas.¹⁶

Por otra parte, numerosos estudios han analizado la relación entre el AAS a bajas dosis y la diverticulitis y hemorragia diverticular; y algunos de ellos han concluido que tanto la toma de AAS a bajas dosis como de AINEs, aumenta la incidencia de ambos eventos.¹⁷

Aún así, la relación de la aspirina a bajas dosis con lesiones en la mucosa del colon e intestino delgado es controvertida, y no se dispone de la evidencia suficiente para discernir hasta qué punto se relaciona con hemorragia digestiva baja clínicamente significativa.

Otros antiagregantes y hemorragia digestiva

El desarrollo y uso clínico de otros antiagregantes, inhibidores del receptor P2Y₁₂, como el clopidogrel, el ticagrelor o el prasugrel; ha llevado a compararlos en términos de seguridad con el AAS a bajas dosis. Algunos estudios han encontrado un riesgo relativo de hemorragia digestiva ligeramente mayor con el uso de aspirina a bajas dosis; mientras que otros no han demostrado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.¹⁵

Dentro de los nuevos antiagregantes plaquetarios, tanto el ticagrelor como el prasugrel tienen mayor poder antiagregante que el clopidogrel, lo que implica una mayor eficacia en la prevención de fenómenos trombóticos; pero como punto negativo se relacionan con mayor número de complicaciones hemorrágicas, incluyendo la hemorragia digestiva¹⁸; por lo que las guías clínicas recomiendan tener cierta precaución en aquellos pacientes con alto riesgo de sangrado y barajar la relación riesgo-beneficio a la hora de establecer un tratamiento antiagregante con alguno de estos dos fármacos.¹⁹

Anticoagulantes orales y hemorragia digestiva

Los anticoagulantes orales clásicos (ACOs) con actividad antivitamina K (acenocumarol y warfarina) se han asociado con un mayor riesgo de hemorragia digestiva, tanto alta como baja, que los AINEs y antiagregantes plaquetarios.² Estos fármacos no afectan directamente la mucosa, sino que su mayor efecto hemorrágico se debe a su fuerte inhibición de la hemostasia secundaria. Esta relación es importante, porque en el mundo occidental el uso de ACOs está en constante aumento, fundamentalmente por su importancia en la prevención de eventos cardioembólicos en la fibrilación auricular.

Respecto a los nuevos anticoagulantes orales, se ha observado que el dabigatran, el rivaroxaban y el edoxaban se relacionan con mayor incidencia de hemorragia gastrointestinal que la warfarina, especialmente en pacientes de edad avanzada (>75 años); a pesar de tener una menor incidencia de complicaciones hemorrágicas del SNC (hemorragia intracraneal).¹⁹

Sin embargo, el apixaban se ha relacionado con un menor riesgo de sangrado digestivo en comparación con la warfarina, tanto alto como bajo, incluso en pacientes de edad avanzada²⁰; independientemente de que el paciente tenga o no antecedentes de hemorragia digestiva.²¹

2.2. Factores de riesgo para HDA y HDB

Un aspecto importante en la prevención primaria y secundaria de la hemorragia digestiva relacionada con los fármacos mencionados, es el conocimiento de sus factores de riesgo, es decir, qué características de los pacientes se asocian con un mayor riesgo de hemorragia digestiva. Esta relación ha sido ampliamente estudiada en el caso de la hemorragia digestiva alta, en la que se han desarrollado estrategias que han reducido su incidencia en la práctica clínica en aquellos pacientes que toman AINEs o AAS de manera crónica, fundamentalmente la co-terapia con IBP y la erradicación de *Helicobacter pylori*; pero en el caso de la hemorragia digestiva baja estos factores de riesgo no están bien definidos.

Por lo tanto, a continuación se van a enumerar los factores que se han relacionado con mayor riesgo de complicaciones gastrointestinales en los pacientes que toman AINEs, ya que han sido los fármacos estudiados en mayor detalle:

1. Antecedentes de úlcera péptica complicada o no complicada^{22,23}: es el factor de riesgo más importante.
2. Edad ≥ 65 años (especialmente > 70 años)^{22,23}: es el segundo factor de riesgo más importante tras la historia previa de úlcera péptica.
3. Uso simultáneo de varios AINEs al mismo tiempo o empleo de AINEs a dosis elevadas.²⁴
4. Uso concomitante de antiagregantes plaquetarios²⁵, anticoagulantes²⁶, corticoides orales²⁴ o ISRS.²⁷
5. Infección por *Helicobacter pylori*^{28,29}: el uso de AINEs y la infección por *H. pylori* son factores de riesgo independientes para el desarrollo de úlcera péptica, tanto complicada como no complicada; y cuando ambos factores están presente, el riesgo se incrementa, ya que pueden actuar de manera sinérgica lesionando la mucosa gástrica.
6. Potencial gastrolesivo del AINE escogido³⁰:
 - RR de complicaciones GI $< 2 \rightarrow$ aceclofenaco, ibuprofeno y celecoxib
 - RR de complicaciones GI 2-4 \rightarrow rofecoxib, meloxicam, nimesulida, sulindac, diclofenaco y ketoprofeno
 - RR de complicaciones GI 4-5 \rightarrow tenoxicam, naproxeno, diflunisal e indometacina
 - RR de complicaciones $> 5 \rightarrow$ piroxicam, azapropazona y ketorolaco
7. Pacientes en hemodiálisis.³¹

8. Poliformismos genéticos relacionados con el metabolismo de los medicamentos, la inhibición de la COX, la respuesta inmunológica a la infección por H. pylori o los distintos mecanismos involucrados en la defensa de la mucosa GI.^{32,33}

3. Hipótesis

El tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos, ácido acetilsalicílico u otros antiagregantes plaquetarios, y anticoagulantes orales se asocia a un incremento del riesgo de hospitalización por hemorragia digestiva alta no varicosa, así como a un aumento de hospitalización por hemorragia digestiva baja no varicosa, definida como aquella originada en el tracto digestivo inferior, más allá del ángulo de Treitz. El incremento del riesgo de hospitalización es de igual magnitud para hemorragia digestiva alta y hemorragia digestiva baja. El incremento de este riesgo es aproximadamente el doble para la hemorragia asociada a AINEs que para la asociada a AAS u otros AP.

4. Objetivos

4.1. General

Cuantificar el riesgo de hospitalización por hemorragia digestiva alta (HDA) no varicosa y por hemorragia digestiva baja (HDB) no varicosa, asociadas al uso de AINEs, AAS u otros AP, y ACO; y su relación potencial con factores que pueden modificar dicho riesgo.

4.2. Primario

Cuantificar el riesgo relativo de HDA y HDB no varicosas asociado al uso de AINEs, AAS u otros AP, y ACO.

4.3. Secundarios

1. Cuantificar si el exceso de riesgo de HDA asociada a AINEs, AAS u otros AP y ACO es diferente al riesgo de HDB asociado a estos mismos fármacos.
2. Identificar los factores de riesgo clínicos en pacientes con HDA o HDB asociados al uso de AINEs, AAS u otros AP, y ACO.
3. Cuantificar, en el caso de la HDA, el efecto protector del uso de IBP.

5. Material y métodos

5.1. Diseño del estudio

Se diseñó un estudio de casos y controles para responder a los objetivos propuestos. La recogida de información ha sido de forma prospectiva, durante el periodo de tiempo comprendido entre el 2 de enero de 2014 y el 24 de mayo de 2016. Los datos se recogieron en dos hospitales, ambos de Zaragoza: HCU Lozano Blesa y Hospital Universitario Miguel Servet.

5.2. Población a estudio

5.2.1. Criterios de inclusión

- Casos: pacientes ingresados en el hospital como consecuencia de hemorragia gastrointestinal con edades comprendidas entre 18-90 años. Los datos incluidos en el estudio proceden de ingresados en el HCU Lozano Blesa y el HUMS, ambos de Zaragoza.

Se definió como hemorragia digestiva alta, aquella originada en el tracto gastroduodenal no definida en los criterios de exclusión, confirmada mediante estudio endoscópico realizado precozmente tras el ingreso (Lanas A. Gut 2006).³⁴

Se definió como hemorragia digestiva baja aquella originada en el tracto gastrointestinal por debajo del ángulo de Treitz, excluyendo aquellas de origen varicoso o tumoral. Dado que su diagnóstico es más difícil que las del tracto superior, se asumieron como de origen bajo aquellas manifestadas en forma de rectorragia o melenas con resultado negativo en la endoscopia alta precoz.

Los casos en los que la hemorragia se haya manifestado con hematemesis y no existan criterios de exclusión se consideraron como de origen alto.

- Controles: para cada caso se seleccionó un control al azar escogido entre acompañantes del caso o visitantes del hospital de edad similar (± 5 años) y del mismo sexo, cumpliendo los mismos criterios de elegibilidad que el caso.

5.2.2. Criterios de exclusión

1. Hemorragias gastrointestinales de origen varicoso o tumoral
2. Hemorragia recidivante dentro del mismo año
3. Síndrome Mallory-Weiss
4. Coagulopatía no producida por tratamiento farmacológico
5. Esofagitis
6. Hemorragia intrahospitalaria
7. Cáncer diagnosticado en los últimos 2 años y/o con tratamiento activo o durante los últimos seis meses en el momento de la hemorragia
8. Pacientes que se consideren una fuente de información no fiable
9. Pacientes que se nieguen a participar
10. Pacientes que no den su consentimiento

5.3. Variables a estudio

5.3.1. Variables sociodemográficas

- a. Sexo: variable cualitativa nominal dicotómica.
- b. Edad en el momento del ingreso para los casos y en el momento de la entrevista para los controles: variable cuantitativa continua.
- c. Procedencia del sujeto: variable cualitativa nominal policotómica. Pudiendo tomar los siguientes valores: caso ingresado en el servicio de digestivo, caso ingresado en el servicio de cardiología, caso ingresado en el servicio de medicina interna, caso ingresado en otros servicios, control ingresado, control no ingresado.

5.3.2. Variables referentes a antecedentes personales previos al ingreso o previos a la fecha de la entrevista para los controles

- a. Antecedentes personales de tracto digestivo alto: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar valores SÍ/NO.
- b. Antecedentes personales de tracto digestivo bajo: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar valores SÍ/NO.
- c. Antecedentes personales cardiovasculares: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar valores SÍ/NO.
- d. Antecedentes de patologías reumáticas crónicas: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar valores SÍ/NO.

- e. Otros antecedentes médicos y/o quirúrgicos personales a especificar: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar valores SÍ/NO.

En caso de tomar el valor SÍ alguno de los antecedentes valorados, se recogieron los específicos de cada sujeto y se anotó el tiempo transcurrido desde su diagnóstico en meses.

5.3.3. Hábitos tóxicos

- a. Consumo de tabaco: variable cualitativa nominal policotómica, pudiendo tomar los siguientes valores:
- Nunca
 - Ex – fumador
 - Fumador

En el análisis se consideró fumador activo como variable dicotómica SÍ/NO.

- b. Consumo de alcohol diario o frecuente: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar valores SÍ/NO. Se especificó el tipo de bebida alcohólica.
Se definió como consumo moderado 4 o más vasos al día.

5.3.4. Presencia de comorbilidad: Se valoró mediante la escala Charlson.

5.3.5. Exposición reciente a fármacos

En el caso de existir exposición a alguno de los fármacos expuestos a continuación, se recogieron para cada fármaco individual las siguientes variables:

- Tiempo desde la última dosis: para los casos, tiempo desde la última dosis hasta el primer signo de hemorragia y para los controles hasta el día de la entrevista. Se valoró en días, siendo una variable cuantitativa continua.

Se consideró que un caso estuvo expuesto a un medicamento si fue consumido en los 7 días previos al inicio del episodio de la hemorragia digestiva. Determinándose como fecha índice el día en el que el paciente percibió la presencia de hemorragia gastrointestinal y esto le condujo al ingreso hospitalario.

En el caso de los controles se estableció como fecha índice el día en que se realizó la entrevista, usándose el mismo periodo de tiempo que en los casos para considerar la exposición a un fármaco.

- Cantidad consumida en la última dosis: variable cuantitativa continua, que se valoró en mg consumidos en el último día de consumo.
- Duración del tratamiento: variable cuantitativa continua, que se valoró en días.
- Frecuencia de consumo: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar valores Regular/Irregular; definiéndose consumo regular como 5 o más veces por semana.

Se recogió información sobre la exposición a los siguientes fármacos y grupos farmacológicos:

- Tratamiento con anticoagulantes: variable cualitativa nominal dicotómica, SÍ/NO. A especificar los fármacos utilizados.
En caso de tomar el valor SÍ se recogió Intensidad del efecto anticoagulante mediante las siguientes variables obtenidas a partir de una prueba de coagulación, todas ellas variables cuantitativas continuas: INR, actividad de protrombina, tiempo de protrombina (segundos), tiempo de tromboplastina activada (segundos) y ratio APTT.
- Tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar valores SÍ/NO. A especificar los fármacos utilizados. Además, se registró si el paciente tomaba el fármaco por autoprescripción (OTC: over-the-counter) o bajo prescripción médica (NO OTC).
- Tratamiento con fármacos analgésicos: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar valores SÍ/NO. A especificar los fármacos utilizados. Al igual que con los AINEs, se tuvo en cuenta la variable OTC/NO OTC.
- Tratamiento con antiagregantes plaquetarios: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar los valores SÍ/ NO. A especificar los fármacos utilizados.
- Tratamiento con fármacos cardiovasculares: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar los valores SÍ/ NO. A especificar los fármacos utilizados.
- Tratamiento con fármacos antiulcerosos: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar los valores SÍ/ NO. A especificar los fármacos utilizados.
- Tratamiento con fármacos psicotrópicos: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar los valores SÍ/NO. A especificar los fármacos utilizados.
- Tratamiento con corticoides orales, a especificar los fármacos utilizados. Cada uno de ellos se recogió como variable cualitativa nominal dicotómica, SÍ/ NO.
- Tratamiento con fármacos de otro grupo a especificar. Cada uno de ellos se recogió como variable cualitativa nominal dicotómica, SÍ/ NO.

5.3.6. Variables referentes a las características del evento de hemorragia gastrointestinal

Variables recogidas en todos los casos, independientemente de la localización de la hemorragia:

- Presencia de signos y síntomas previos a la hemorragia: variable cualitativa nominal dicotómica, SÍ/ NO. Se anotaron además los días transcurridos desde el inicio del signo o síntoma en cuestión.
- Diagnóstico final: variable cualitativa nominal no dicotómica. Para ella se establecieron 25 valores posibles.

Variables recogidas en caso de hemorragia digestiva alta:

- Etiología del sangrado: variable cualitativa nominal policotómica. Para la que se establecieron los valores: no presencia de lesiones, úlcera gástrica, úlcera duodenal, úlcera gastroduodenal, lesiones agudas en la mucosa gástrica, lesiones agudas en la mucosa duodenal, lesiones vasculares u otras razones a especificar.
- Estado del sangrado: variable cualitativa nominal policotómica. Para la que se establecieron los valores: no signos de sangrado, vaso visible, sangrado activo, coágulo rojo, coágulo negro, fibrina con estigmas de sangrado, fibrina sin estigmas de sangrado u otro estado a especificar.
- Clasificación endoscópica de la úlcera mediante la escala Forrest.

Variables recogidas en caso de hemorragia digestiva baja:

- Diagnóstico: variable cualitativa nominal policotómica, para la que se establecieron los valores: diverticulosis, diverticulitis, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis isquémica, lesiones vasculares, úlcera en intestino delgado, úlcera en intestino grueso, obstrucción de tracto gastrointestinal inferior, perforación de tracto gastrointestinal inferior, sangrado de tracto gastrointestinal inferior (excepto sangrado hemorroidal), ningún diagnóstico claro y otros diagnósticos a especificar.

Variables referentes a la severidad de la hemorragia:

- Cifra de hematocrito más bajo presentado durante el ingreso: variable cuantitativa continua.
- Cifra de hemoglobina más baja durante el ingreso: variable cuantitativa continua.
- Unidades de sangre transfundidas: variable cuantitativa continua.
- Unidades de hierro intravenoso administradas: variable cuantitativa continua.
- Desenlace del evento: variable cualitativa nominal no dicotómica. Se establecieron los siguientes valores posibles: persistencia del sangrado, resangrado, necesidad de cirugía, alta del paciente, muerte del paciente, desenlace desconocido u otros desenlaces a especificar.
- Índice de Rockall: solo en los casos de hemorragia digestiva alta.

5.4. Desarrollo del estudio

Se realizó la recogida de información durante dos años y cinco meses (enero de 2014 – mayo de 2016) mediante un cuestionario estructurado que incluye las variables previamente mencionadas (*Anexo I*). El cuestionario ya había sido utilizado por el grupo de investigación previamente, dando buenos resultados tanto por extensión como por contenidos.

Tanto casos como controles fueron entrevistados por determinados residentes o estudiantes de medicina del grupo de investigación, siempre los mismos y previamente entrenados. Cualquier comorbilidad fue confirmada o diagnosticada por el personal médico.

Se introdujo la información por una única persona del equipo en una base de datos computerizada realizada mediante el programa informático Microsoft Office Access 2010. Llevándose a cabo controles de calidad y la revisión de la información recogida en los cuestionarios.

5.5. Análisis estadístico

Se realizó en primer lugar un análisis descriptivo de las variables a estudio. Para variables cualitativas se aportan frecuencias relativas y absolutas. Para variables cuantitativas media y desviación estándar.

Para analizar la relación entre las variables a estudio se realizó un análisis bivalente. Se aplicó el test de Chi-Cuadrado para mostrar la relación entre variables cualitativas y el test U Mann-Whitney para comparar medias entre grupos independientes. Para analizar normalidad de las variables se usó el test de Kolmogorov-Smirnov.

También se llevó a cabo una serie de modelos predictivos basados en análisis de regresión logística binaria para estimar la asociación entre las variables estudiadas. La fuerza de asociación entre las variables independientes y la variable resultado se midió en términos de Odds Ratio (OR).

Se estableció el nivel de significación estadística para un p valor menor a 0,05. Para toda la investigación se ha utilizado el programa estadístico SPSS v22.0 (licencia Universidad de Zaragoza).

Los datos aquí presentados suponen datos preliminares de un estudio más amplio que requiere mayor tamaño muestral para responder adecuadamente a las preguntas y objetivos planteados.

5.6. Consideraciones éticas

El protocolo del estudio fue revisado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica en Aragón (CEICA) (*Anexo II*).

Tanto casos como controles fueron informados sobre las características del estudio. Se diseñaron consentimientos informados específicos para ambos, casos y controles (*Anexo III-IV*). Los consentimientos fueron firmados por los participantes en el estudio tras haberles explicado todos los detalles del mismo.

Todos los cuestionarios realizados por casos y controles se etiquetaron con un código para garantizar la ética de estudio. Esta identificación es la única disponible en la base de datos, de tal forma que no existe conexión entre el código identificativo y los casos o controles.

6. Resultados

6.1. Datos demográficos y características clínicas

Los registros fueron recogidos entre el 30 de marzo de 2014 y el 24 de mayo de 2016; la muestra consta de un total de 430 registros, 215 casos y 215 controles; emparejados por sexo y edad, por lo que no existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a estas variables entre los dos grupos. La edad media de los casos es de $70,1 \pm 14,3$ años y la de los controles de $69,8 \pm 14$ años ($p=0,741$); presentando una edad superior a 65 años 279 (64,9%) pacientes del total de la muestra. Un 57,2 % de casos y controles son hombres, un 42,8% mujeres ($p=1,000$).

Todos los casos presentaban síntomas al ingreso. El síntoma más frecuente, presente en un 44,7% de los casos, fue rectorragia, tal y como queda reflejado en la *tabla 1*. Un 73,9% de los casos presentaba dos o más síntomas al ingreso.

El síntoma más frecuente en HDA fue melenas, presentado en 55 (68,8%) de estos pacientes; mientras que rectorragia fue el síntoma más frecuente entre los pacientes con HDB, presentado en 89 (69,5%) de ellos.

Tabla 1. Síntomas al ingreso de los casos

Síntoma	Total n=215, n (%)	HDA n=80, n (%)	HDB n=128, n (%)
Rectorragia	96 (44,7)	6 (7,5)	89 (69,5)
Melenas	90 (41,9)	55 (68,8)	31 (24,2)
Astenia	70 (32,6)	33 (41,3)	33 (25,8)
Sudoración	52 (24,2)	27 (33,8)	22 (17,2)
Hematoquezia	45 (20,9)	5 (6,3)	39 (30,5)
Dolor epigástrico	45 (20,9)	21 (26,3)	23 (18,0)
Síncope	43 (20,0)	27 (33,8)	15 (11,7)
Hematemesis	29 (13,5)	26 (32,5)	3 (2,3)
Vómitos en “posos de café”	13 (6,0)	9 (11,3)	3 (2,3)
Otros	25 (11,6)	4 (5,0)	21 (16,4)

Se analizó la prevalencia de antecedentes previos de patología digestiva alta y baja; patología cardiovascular y patología reumatológica crónica.

El 38,1% de los casos y el 42,3% de los controles presentaban antecedentes de patología del tracto digestivo superior, no encontrándose diferencias entre ambos grupos ($p=0,376$). El antecedente más frecuente entre los casos fue úlcera gástrica, presentándose en un 8,8% de ellos y en un 2,8 % en el grupo control, encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0,007$); tal y como se observa en la *tabla 2*. También se encontraron diferencias entre los dos grupos en antecedentes de reflujo gastroesofágico y dispepsia; correspondiéndose con estos porcentajes en el grupo de casos y el de controles respectivamente: 7,4% y 24,7% ($p<0,001$), 5,6% y 14,0% ($p=0,003$).

En cuanto a los antecedentes de patología digestiva baja, la prevalencia fue del 31,6% en el grupo control y 13,0% en los casos, encontrándose diferencias entre ambos grupos ($p<0,001$). En la *tabla 3*, se puede observar que se encontraron diferencias entre los dos grupos en antecedentes de diverticulosis y angiodisplasia; correspondiéndose con estos porcentajes en el grupo de casos y el de los controles respectivamente: 14,9% y 4,7% ($p<0,001$); y 3,7% y 0,0% ($p=0,007$).

Tabla 2. Antecedentes de tracto digestivo superior

Variable	Casos n=215, n (%)	Controles n=215, n (%)	p valor ⁺
Úlcera gástrica	19 (8,8)	6 (2,8)	0,007
Úlcera duodenal	16 (7,4)	8 (3,7)	0,093
Úlcera gastroduodenal	3 (1,4)	2 (0,9)	1,000
Úlcera complicada	7 (3,3)	3 (1,4)	0,270
Perforación	3 (1,4)	0 (0,0)	0,221
Obstrucción	1 (0,5)	1 (0,5)	1,000
Hemorragia digestiva alta	9 (4,2)	5 (2,3)	0,554
Esofagitis	6 (2,8)	1 (0,5)	0,122
Reflujo gastroesofágico	16 (7,4)	53 (24,7)	<0,001
Dispepsia	12 (5,6)	30 (14,0)	0,003
Pancreatitis	10 (4,7)	7 (3,3)	0,458
Otros	24 (11,2)	15 (7,0)	0,127

*Test Chi-Cuadrado

Tabla 3. Antecedentes de tracto digestivo inferior

Variable	Casos n=215, n (%)	Controles n=215, n (%)	p valor ⁺
Diverticulosis	32 (14,9)	10 (4,7)	<0,001
Diverticulitis	6 (2,8)	4 (1,9)	0,522
Enfermedad inflamatoria intestinal	6 (2,8)	4 (1,9)	0,522
Colitis isquémica	4 (1,9)	0 (0,0)	0,123
Angiodisplasia	8 (3,7)	0 (0,0)	0,007
Úlcera intestino delgado	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Úlcera intestino grueso	1 (0,5)	0 (0,0)	1,000
Obstrucción intestinal baja	2 (0,9)	2 (0,9)	1,000
Hemorragia digestiva baja	14 (6,5)	6 (2,8)	0,067
Perforación	3 (1,4)	0 (0,0)	0,248
Otros	22 (10,2)	13 (6,0)	0,112

* Test Chi-Cuadrado

La prevalencia de patología cardiovascular en los casos fue del 75,3% y del 73,0% en los controles (p=0,582), recogiendo la distribución por patologías en la *tabla 4*. En las variables infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y arritmia se encontraron diferencias estadísticamente significativas, siendo respectivamente las prevalencias para cada una de ellas: 13,5% y 6,5% (p=0,016); 15,3% y 6,0% (p=0,002); y 27,9% y 10,7% (p<0,001).

En la *tabla 5* se observa que la prevalencia de patología reumatológica crónica en los casos fue del 29,8% y en los controles del 41,9%, observándose diferencias significativas (p=0,009). En la variable artrosis se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos (p=0,008), con una prevalencia del 24,2% en el grupo de los casos y 35,8% en el de los controles.

Tabla 4. Antecedentes cardiovasculares

Variable	Casos n=215, n (%)	Controles n=215, n (%)	p valor [*]
Angina	15 (7,0)	9 (4,2)	0,208
Infarto de miocardio	29 (13,5)	14 (6,5)	0,016
Insuficiencia cardíaca	20 (9,3)	11 (5,1)	0,093
Accidente cerebrovascular	33 (15,3)	13 (6,0)	0,002
Enfermedad vascular periférica	11 (5,1)	18 (8,4)	0,249
Arritmia	60 (27,9)	23 (10,7)	<0,001
Hipertensión arterial	127 (59,1)	110 (51,2)	0,142
Dislipemia	77 (35,8)	84 (39,1)	0,485
Disfunción ventrículo izquierdo	13 (6,0)	5 (2,3)	0,054
Otros	18 (8,4)	17 (7,9)	0,860

* Test Chi-Cuadrado

Tabla 5. Antecedentes de patología reumatológica crónica

Variable	Casos n=215, n (%)	Controles n=215, n (%)	p valor*
Artrosis	52 (24,2)	77 (35,8)	0,008
Artritis reumatoide	2 (0,9)	4 (1,9)	0,430
Otros	9 (4,2)	9 (4,2)	1,000

*Test Chi-Cuadrado

Se incluyeron 215 casos de hemorragia digestiva, de los cuales 80 (37,2%) se originaron en el tracto digestivo alto y 128 (59,5%) en el tracto digestivo bajo. En 7 casos (3,3%) no pudo detectarse el origen de la hemorragia (origen inespecífico). El 51,3% de los pacientes que presentaron HDA y el 74,2% de los que presentaron HDB eran mayores de 65 años ($p=0,003$). La prevalencia de HDA y HDB en mayores de 65 años fue del 29,1% y el 67,4% respectivamente (3,5% origen inespecífico); mientras que en ≤ 65 años las prevalencias fueron 52,7% y 44,6% (2,7% origen inespecífico).

La úlcera gástrica fue la causa más frecuente de HDA, encontrándose en 34 casos (42,5%); mientras que las lesiones diverticulares fueron la principal causa de HDB, siendo responsables de 29 eventos hemorrágicos (22,7%).

En la *tabla 6* se reflejan las distintas lesiones causantes de hemorragia digestiva según su localización.

Tabla 6. Causas de HDA y HDB

	n (%)
Casos HDA n=80 (37,2%)	Úlcera gástrica
	34 (42,5)
	Úlcera duodenal
	24(30,0)
Casos HDB n=128 (59,5%)	Lesión aguda de la mucosa gastroduodenal
	9(11,2)
	Otra causa
	13(16,3)
	Lesiones diverticulares
	29(22,7)
	Lesiones vasculares
	15(11,7)
	Lesiones erosivas
	12(9,4)
	Hemorroides u origen anal (caída del Ht > 2g/dL)
	25(19,5)
	Colitis isquémica
	13(10,1)
	Colitis inflamatoria
	11(8,6)
	Otra causa
	23(18,0)

Como podemos observar en la *tabla 7*, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para ninguno de los hábitos tóxicos estudiados. El porcentaje de fumadores activos en el grupo de los casos fue 15,8% y en el grupo control 13,0% ($p=0,410$). El consumo de alcohol en casos y controles fue del 30,7% y 34,4% respectivamente ($p=0,410$). Al analizar ambos grupos considerando como consumo, al menos lo definido como consumo moderado, los porcentajes fueron 5,1% y 4,7% ($p=0,823$) en casos y controles respectivamente.

Tabla 7. Hábitos tóxicos

Variable	Casos n=215, n (%)	Controles n=215, n (%)	p valor*
Tabaco (actual)	34 (15,8)	28 (13,0)	0,410
Consumo de alcohol	66 (30,7)	74 (34,4)	0,410
Consumo moderado de alcohol (≥ 4 vasos)	11 (5,1)	10 (4,7)	0,823

*Test Chi-Cuadrado

En la *tabla 8* se recogen las frecuencias y OR de factores clínicos normalmente asociados a un incremento del riesgo de hemorragia digestiva, tanto alta como baja. En las tablas 9 y 10 se representa la asociación de estos factores clínicos con la HDA y la HDB respectivamente.

El tabaco se presenta como factor de riesgo para el desarrollo de HDA, con una prevalencia de fumadores activos del 31,3% entre los casos y del 17,5% en el grupo control (OR 2,143; IC 95%, 1,017 – 4,517).

Los antecedentes GI bajos se asocian con un mayor riesgo de HDB, encontrándose antecedentes en 55 casos (43,0%) y 16 controles (12,5%) (OR 5,274; IC 95%, 2,809 – 9,902).

Tabla 8. Factores clínicos de riesgo asociados a hemorragia digestiva

Variable	Casos n=215, n (%)	Controles n=215, n (%)	p valor*	OR crudo (IC 95%)
Antecedentes GI altos	82 (38,1)	91 (42,3)	0,376	0,840 (0,571-1,236)
Antecedentes GI bajos	68 (31,6)	28 (13,0)	<0,001	3,089 (1,892-5,044)
Dispepsia	12 (5,6)	30 (14)	0,003	0,365 (0,181-0,733)
Tabaco (actual)	34 (15,8)	28 (13,0)	0,410	1,255 (0,732-2,153)
Alcohol (moderado)	11 (5,1)	10 (4,7)	0,823	1,105 (0,459-2,660)

*Test Chi-Cuadrado

Tabla 9. Factores clínicos de riesgo asociados a HDA

Variable	Casos n=80, n (%)	Controles n=80, n (%)	p valor*	OR crudo (IC 95%)
Antecedentes GI altos	32 (40,0)	28 (35,0)	0,514	1,238 (0.652-2.351)
Antecedentes GI bajos	11 (13,8)	11 (13,8)	1,000	1,000 (0,407-2,459)
Dispepsia	2 (2,5)	12 (15,0)	0.005	0.145(0,031-0,672)
Tabaco (actual)	25 (31,3)	14 (17,5)	0,043	2,143 (1,017-4,517)
Alcohol (moderado)	7 (8,8)	4 (5,0)	0,349	1,822 (0,512-6,486)

*Test Chi-Cuadrado

Tabla 10. Factores clínicos de riesgo asociados a HDB

Variable	Casos n=128, n (%)	Controles n=128, n (%)	p valor*	OR crudo (IC 95%)
Antecedentes GI altos	47 (36,7)	60 (46,9)	0,099	0,658 (0,399-1,084)
Antecedentes GI bajos	55 (43,0)	16 (12,5)	<0,001	5,274 (2,809-9,902)
Dispepsia	10 (7,8)	18 (14,1)	0,109	0,518 (0,229-1,171)
Tabaco (actual)	9 (7,0)	14 (10,9)	0,274	0,616 (0,256-1,479)
Alcohol (moderado)	4 (3,1)	5 (3,4)	0,734	0,794 (0,208-3,025)

*Test Chi-Cuadrado

6.2. Consumo reciente de fármacos

El 21,9% de los casos había consumido AINEs recientemente y se hallaron diferencias estadísticamente significativas al compararse con el grupo control, en el que un 14,4% había consumido AINEs recientemente ($p=0,045$). En los casos que manifestaron HDA el porcentaje fue 32,5% frente al 11,3% en el grupo control (OR 3,798; IC 95%, 1,645 – 8,768); mientras que el consumo de AINEs en los casos que presentaron HDB fue 15,6% frente al 15,6% del grupo control (OR 1,000; IC 95%, 0,509 – 1,964).

En lo referente al consumo reciente de AAS a dosis bajas (≤ 300 mg), un 25,1% de los casos y un 16,3% de los controles referían un consumo reciente; encontrándose diferencias entre ambos grupos ($p=0,024$). Las diferencias fueron similares en el caso de HDA y HDB, aunque se observó significación estadística marginal para HDB; siendo el consumo de AAS 22,5% en el grupo de casos frente al 16,3% del grupo control para HDA (OR 1,496; IC 95%, 0,677 – 3,305), y en la HDB 25,8% en los casos y 16,4% en los controles (OR 1,770; IC 95%, 0,959 – 3,267).

La prevalencia de consumo de otros AP fue del 12,1% en los casos y 4,2% en los controles, objetivándose diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0,003$). Según localización, se hallaron diferencias significativas para HDB, siendo la prevalencia 13,3% en los casos y 4,7% en el grupo control (OR 3,114; IC 95% 1,186 – 8,178).

La prevalencia del consumo reciente de ACOs fue de 75 (17,4%) en el total de registros analizados; 55 (25,6%) casos y 20 (9,3%) controles, encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p < 0,001$). Se estudió la prevalencia del tratamiento con ACOs clásicos y NACOs, quedando reflejadas en la *Tabla 11*. En función de la localización de la hemorragia, se encontraron diferencias entre ambos grupos para HDB: 31,3% de los casos y 11,7% de los controles (OR 3,424; IC 95%, 1,778 – 6,596). Las diferencias para HDA fueron similares, si bien las diferencias fueron marginalmente significativas estadísticamente (OR 2,910; IC 95%, 0,986 – 8,594).

Tabla 11. Prevalencia de tratamiento con ACOs clásicos y nuevos ACOs

Variable	Casos n=215, n (%)	Controles n=215, n (%)	p valor*
Acenocumarol	43 (20,0)	13 (6,0)	<0,001
Warfarina	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Rivaroxaban	2 (0,9)	4 (1,9)	0,100
Dabigatran	6 (2,8)	1 (0,5)	0,122
Apixaban	2 (0,9)	2 (0,9)	1,000
Otros ACO	2 (0,9)	0 (0,0)	0,499

*Test Chi-Cuadrado

Un 55,8% de los casos había consumido IBP recientemente frente a un 42,3% de los controles, observándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p = 0,005$). Según localización del sangrado, un 35,0% de los casos de HDA y un 35,0% de los controles asociados referían consumo reciente de IBP (OR 1,000; IC 95%, 0,522 – 1,915); mientras que en relación a la HDB un 69,5% había consumido IBP recientemente frente a un 46,9% en el grupo control (OR 2,586; IC 95%, 1,550 – 4,316).

La *tabla 12* resume la frecuencia y OR del consumo reciente de fármacos en los dos grupos estudiados. Los valores se mantienen de forma estadísticamente significativa al ajustar los OR por las variables relevantes en el estudio, como muestra el *gráfico 1*.

Tabla 12. Frecuencia de consumo reciente de fármacos, OR crudo e ICs 95%

Variable	Casos n = 215, n (%)	Controles n=215, n (%)	p valor*	OR crudo (IC 95%)
AINEs	47 (21,9)	31 (14,4)	0,045	1,661 (1,008-2,736)
AAS bajas dosis	54 (25,1)	35 (16,3)	0,024	1,725 (1,072-2,775)
Otros AP	26 (12,1)	9 (4,2)	0,003	3,149 (1,439-6,892)
ACO	55 (25,6)	20 (9,3)	<0,001	3,352 (1,928-5,826)
IBP	120 (55,8)	91 (42,3)	0,005	1,721 (1,175-2,521)

*Test Chi-Cuadrado

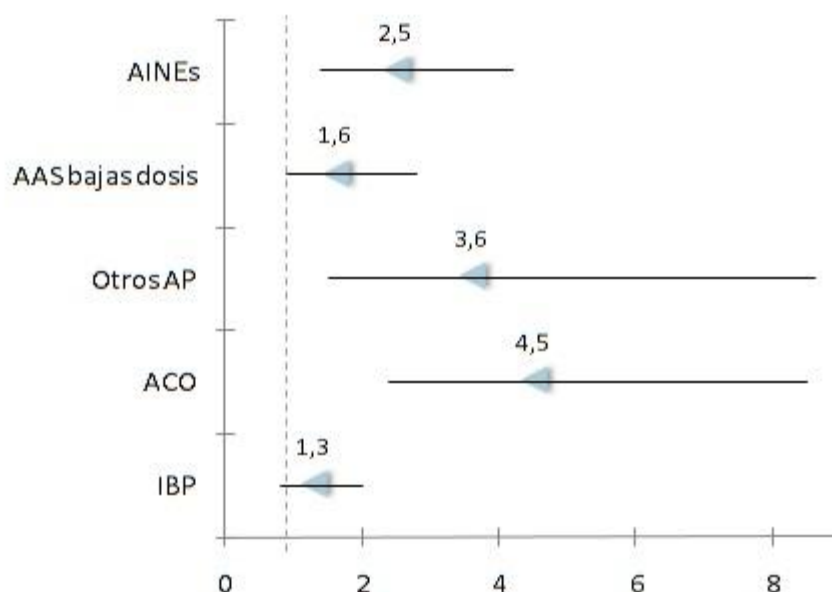


Gráfico 1. Riesgo ajustado por sexo, edad, antecedentes GI, tabaco actual, alcohol moderado, consumo de AINEs, AAS, AP, ACO o IBP

Las *tablas 13 y 14* resumen la frecuencia y OR del consumo reciente de fármacos en ambos grupos, esta vez en función de la localización de la hemorragia (HDA o HDB).

Tabla 13. Frecuencia de consumo reciente de fármacos, OR crudo e ICs 95% para HDA

Variable	Casos n= 80, n (%)	Controles n=80, n(%)	p valor*	OR crudo (IC 95%)
AINEs	26 (32,5)	9 (11,3)	0,001	3,798 (1,645-8,768)
AAS bajas dosis	18 (22,5)	13 (16,3)	0,317	1,496 (0,677-3,305)
Otros AP	8 (10,0)	2 (2,5)	0,050	4,333 (0,891-21,086)
ACO	13 (16,3)	5 (6,3)	0,045	2,910 (0,986-8,594)
IBP	28 (35,0)	28 (35,0)	1,000	1,000 (0,522-1,915)

*Test Chi-Cuadrado

Tabla 14. Frecuencia de consumo reciente de fármacos, OR crudo e ICs 95% para HDB

Variable	Casos n = 128, n (%)	Controles n = 128, n(%)	p valor*	OR crudo (IC 95%)
AINEs	20 (15,6)	20 (15,6)	1,000	1,000 (0,509-1,964)
AAS bajas dosis	33 (25,8)	21 (16,4)	0,066	1,770 (0,959-3,267)
Otros AP	17 (13,3)	6 (4,7)	0,016	3,114 (1,186-8,178)
ACO	40 (31,3)	15 (11,7)	<0,001	3,424 (1,778-6,596)
IBP	89 (69,5)	60 (46,9)	<0,001	2,586 (1,550-4,316)

*Test Chi-Cuadrado

En el estudio del consumo reciente de combinaciones de los fármacos anteriores, 5 casos y 4 controles habían consumido AAS a bajas dosis y AINEs; 12 casos y 2 controles habían consumido AAS a bajas dosis y ACOs y; 10 casos y 1 control habían consumido AINEs y ACOs. Dado que estas asociaciones de fármacos tienen frecuencias de uso bajas, no se presentan los datos relativos a las mismas.

Igualmente, como se refleja en la *tabla 15*, se estudió el OR para consumo reciente de los grupos farmacológicos estudiados, incluyendo no sólo las combinaciones anteriormente mencionadas, sino también todos aquellos pacientes que consumen uno u otro fármaco. Los valores se mantienen al ajustar los OR por las variables relevantes en el estudio; la combinación de cualquiera de los grupos farmacológicos a estudio aumenta en más de dos veces el riesgo de hemorragia digestiva, como muestra el *gráfico 2*.

Tabla 15. Frecuencia, OR crudo e IC 95% de consumo reciente de uno u otro de los grupos de fármacos estudiados

Variable	Casos n = 215, n (%)	Controles n = 215, n(%)	p valor *	OR crudo (IC 95%)
AINEs o ACOs	92 (42,8)	50 (23,3)	<0,001	2,468 (1,628-3,742)
AINEs o AAS	96 (44,7)	61 (28,4)	<0,001	2,037 (1,365-3,039)
AAS o ACOs	96 (44,7)	53 (24,7)	<0,001	2,466 (1,636-3,717)

*Test Chi-Cuadrado

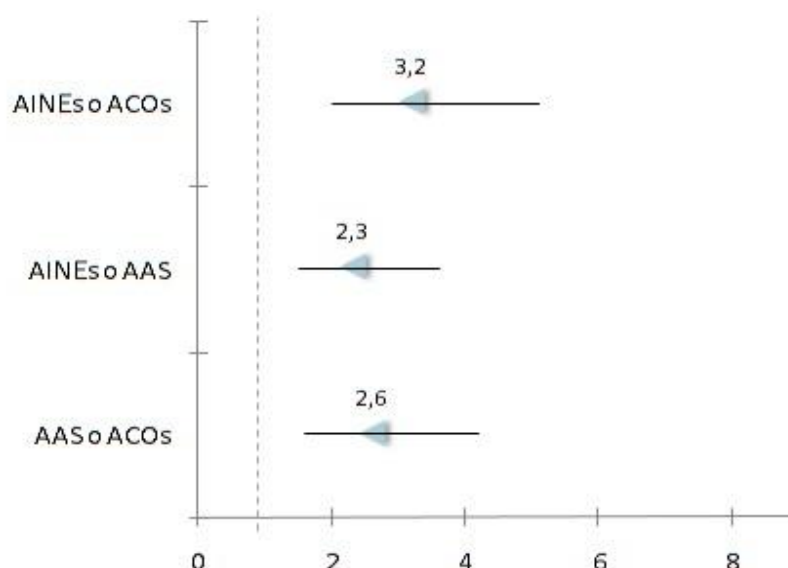


Gráfico 2. Riesgo ajustado por sexo, edad, antecedentes GI, tabaco actual, alcohol moderado, consumo de AINEs, AAS, AP, ACO o IBP

7. Discusión

Al igual que se ha observado en estudios anteriores⁶, este estudio confirma la tendencia que señala que la frecuencia de ingresos por HDB está superando a la HDA; reflejando así el cambio en el patrón de las complicaciones del tracto digestivo que ha tenido lugar en las dos últimas décadas.

Actualmente, está ampliamente aceptado que los principales factores de riesgo para el desarrollo de hemorragia digestiva son la edad avanzada (>65 años) y los antecedentes de úlcera péptica complicada o no complicada.^{22,23}

En nuestro estudio, un 51,3% de los pacientes con HDA y un 74,2% de aquellos con HDB eran mayores de 65 años. Esta mayor prevalencia, sobre todo en el caso de la HDB, concuerda con la evidencia ya existente.

En relación a los antecedentes de tracto digestivo superior, el antecedente más frecuente entre los casos fue la úlcera gástrica, presente en un 8,8% de ellos; observándose diferencias con el grupo control. La historia previa de úlcera péptica es el principal factor de riesgo para el desarrollo de sangrado en el tubo digestivo. Sin embargo, no se hallaron diferencias ni para la úlcera duodenal ni para la gastroduodenal como cabría esperar; esto se deba quizás al reducido tamaño muestral de nuestro estudio piloto. Por otro lado, también se encontraron diferencias significativas para el reflujo gastroesofágico y la dispepsia, siendo más prevalentes en el grupo control. Este hecho refleja y justifica quizás un mayor uso de IBP entre la población control, ya que esta patología suele ser la principal indicación de estos fármacos. Finalmente, el tabaco se asoció con un riesgo aumentado de HDA, aspecto que ha sido recogido ya en la literatura.

En cuanto a los antecedentes de tracto digestivo inferior, se ha observado que son un factor de riesgo importante, pudiendo aumentar hasta 3 veces el riesgo de hemorragia digestiva (OR 3,089; IC 95% 1,892-5,044) y 5 veces el de HDB (OR 5,274; IC 95%, 2,809 – 9,902). El más frecuente entre los casos fue la diverticulosis, presente en un 14,9% de ellos, observándose diferencias significativas respecto al grupo control. Este hallazgo nos podría sugerir que la toma de cualquiera de los fármacos a estudio puede asociarse al sangrado de lesiones diverticulares previamente diagnosticadas. El otro antecedente en el que se observaron diferencias fue la angiodisplasia, lo que puede justificarse por la elevada edad de los pacientes incluidos.

Al estudiar los antecedentes cardiovasculares, se observaron diferencias significativas en las variables infarto de miocardio, ACV y arritmia. Esto podría guardar relación con el hecho de que los pacientes con antecedentes de cualquiera de estas patologías suelen tomar de manera crónica algún fármaco de los grupos estudiados, habitualmente antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes orales, ya sea para la prevención primaria de fenómenos embólicos en la fibrilación auricular o para la prevención secundaria de nuevos eventos en aquellos con antecedentes de IAM o ACV.

La relación entre el consumo de AINEs o ASA a bajas dosis y un aumento del riesgo de HDA ha sido ampliamente estudiada;^{2,4,12,14} pero se dispone de menos evidencia sobre si producen también un incremento en el riesgo de HDB, aunque en los últimos años numerosos estudios sugieren que tanto los AINEs como la aspirina a bajas dosis incrementan el riesgo de HDB y otras complicaciones del tracto GI inferior a una magnitud similar a como sucede en el caso de la HDA.^{1,16,17}

La asociación entre la toma de otros AP o ACO ha sido menos estudiada, pero sí que hay estudios que asocian la toma de ACO clásicos con un incremento del riesgo tanto de HDA como de HDB, y en mayor magnitud que AINEs o AAS a bajas dosis.¹

Este estudio ha evaluado el riesgo de hemorragia digestiva asociado con estos fármacos, tanto de manera global como según su localización, con el fin de averiguar si existen diferencias en el incremento del riesgo de sangrado en función de si su origen es alto o bajo.

En nuestro estudio hemos observado que hay un claro incremento del riesgo de HDA en los pacientes que habían consumido AINEs recientemente; sin embargo no se asociaron con un aumento de riesgo de HDB, quizás por el reducido tamaño muestral de nuestro estudio, que forma parte de un estudio de mayor envergadura. En cualquier caso, el dato está en consonancia con lo publicado recientemente por Lanás y cols², que sugiere que el riesgo de HDB asociada a AINEs es menor que el encontrado en HDA.

En este estudio se confirma la asociación de AAS y hemorragia digestiva, si bien al dividir los casos por localización de la hemorragia, no se ha demostrado una asociación entre tratamiento con AAS y HDA. Sí hay asociación con significación estadística marginal para HDB.

Al igual que ocurre con el AAS a bajas dosis, hemos asociado el consumo de otros antiagregantes plaquetarios con un aumento de riesgo de hemorragia digestiva como ya sugerían otros estudios anteriores, sin encontrarse diferencias según localización. El riesgo encontrado es similar al de AAS.

Los ACO han demostrado ser el fármaco que se asocia a un mayor incremento del riesgo de hemorragia digestiva, hecho ya sugerido en estudios anteriores. Especialmente, nuestro estudio los ha asociado con un incremento del riesgo de HDB. En relación a los nuevos ACO, no disponemos de los suficientes registros para comprobar si se asocian con mayor o menor riesgo que los ACO clásicos, ya que en España su consumo no está tan extendido como en otros países. Observamos no obstante una tendencia numérica a encontrar un riesgo de hemorragia con dabigatran.

La coterapia con IBP es utilizada para la prevención de HDA y otras complicaciones GI en los pacientes con mayor riesgo de sangrado; pero no ha demostrado eficacia en la prevención de complicaciones en el tracto GI inferior.⁷

Nuestro estudio no ha conseguido reflejar el papel protector de los IBP en el caso de la HDA; pero sí ha demostrado que los IBP se asocian con un incremento del riesgo de HDB, cuya base fisiopatológica es todavía desconocida, aunque se ha hipotetizado que es debido a que ocasionan desequilibrios en la flora intestinal, fenómeno denominado disbiosis.⁸

Un mayor tamaño muestral y un mejor ajuste de las variables de confusión podrán confirmar estos hallazgos precoces.

El estudio realizado presenta fortalezas y limitaciones. Entre las fortalezas hay que destacar que todos los casos son pacientes consecutivos en los que la localización alta o baja de la hemorragia está bien documentada; lo que permitió la evaluación del riesgo en la misma cohorte de pacientes obteniendo datos comparables entre sí. Todos los casos de sangrado digestivo que ingresaron en los dos hospitales participantes fueron recogidos. También se recogió el consumo de AINEs y analgésicos sin prescripción médica (OTC). Por otra parte, el estudio presenta las limitaciones ya mencionadas. Al tratarse de un estudio piloto cuenta con un tamaño muestral reducido todavía, el cual es necesario ampliar para completarlo. Igualmente el diseño del estudio basado en la obtención de datos mediante entrevista puede haber favorecido sesgo de memoria, que se ha intentado solucionar o minimizar consultando la historia clínica electrónica del paciente o solicitando los datos a sus familiares o acompañantes. A ello se suma, en algunos casos, la ausencia de datos referentes a la prescripción farmacológica tanto en atención primaria como en farmacia. La participación de varias personas en la recopilación de información, puede haber inducido sesgo del entrevistador en la recogida de determinadas variables como dispepsia o reflujo gastroesofágico.

8. Conclusiones

- 1) Nuestro estudio refleja el cambio en el patrón de hemorragia digestiva, con mayor número de eventos hemorrágicos en el tracto gastrointestinal inferior que en el superior.
- 2) La edad media de la muestra recogida de casos es alta, lo cual confirma que ésta es un factor de riesgo importante para la hemorragia digestiva, y justifica una alta prevalencia de factores de riesgo clínicos (diverticulosis, angiodisplasia, IAM, ACV, fibrilación auricular) y el consumo crónico de los fármacos potencialmente tóxicos para el tracto digestivo.
- 3) El consumo reciente de AINEs, AAS a bajas dosis, ACO y AP se asocia con un aumento del riesgo de hemorragia digestiva; siendo los ACO el grupo farmacológico asociado a un mayor riesgo, tanto de HDA como de HDB.
- 4) Los AINEs se han asociado con un incremento del riesgo de HDA, mientras que agentes AP y ACO con un aumento del riesgo de HDB y HDA.
- 5) El uso de nuevos ACO es muy limitado en nuestro medio en la actualidad, no obstante, observamos una tendencia numérica a encontrar un riesgo de hemorragia con dabigatran.
- 6) Los IBP se han asociado con mayor riesgo de HDB, sin demostrarse asociación con HDA.

9. Bibliografía

1. Sostres C, Gargallo CJ, Lanás A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther*. 2013;15 (Suppl 3):S3.
2. Lanás A, Carrera-Lasfuentes P, Arguedas Y, et al. Risk of upper and lower gastrointestinal bleeding in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, or anticoagulants. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(5):906-12.e2.
3. Capone ML, Tacconelli S, Di francesco L, Sacchetti A, Sciulli MG, Patrignani P. Pharmacodynamic of cyclooxygenase inhibitors in humans. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2007;82(1-4):85-94.
4. Goldstein JL, Cryer B. Gastrointestinal injury associated with NSAID use: a case study and review of risk factors and preventative strategies. *Drug Healthc Patient Saf*. 2015;7:31-41.
5. Graham DY, Opekun AR, Willingham FF, Qureshi WA. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(1):55-9.
6. Lanás A, García-Rodríguez LA, Polo-Tomás M, et al. Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(7):1633-41.
7. Marlicz W, Loniewski I, Grimes DS, Quigley EM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, proton pump inhibitors, and gastrointestinal injury: contrasting interactions in the stomach and small intestine. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(12):1699-709.
8. Wallace JL, Syer S, Denou E, et al. Proton pump inhibitors exacerbate NSAID-induced small intestinal injury by inducing dysbiosis. *Gastroenterology*. 2011;141(4):1314-22, 1322.e1-5.
9. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med*. 2000;343(21):1520-8, 2 p following 1528.
10. Lai KC, Chu KM, Hui WM, et al. Celecoxib compared with lansoprazole and naproxen to prevent gastrointestinal ulcer complications. *Am J Med*. 2005;118(11):1271-8.
11. Maiden L. Capsule endoscopic diagnosis of nonsteroidal antiinflammatory drug-induced enteropathy. *J Gastroenterol*. 2009;44 Suppl 19:64-71.
12. Lanás A, Gargallo CJ. Management of low-dose aspirin and clopidogrel in clinical practice: a gastrointestinal perspective. *J Gastroenterol*. 2015;50(6):626-37.
13. Cayla G, Collet JP, Silvain J, Thieffin G, Woimant F, Montalescot G. Prevalence and clinical impact of Upper Gastrointestinal Symptoms in subjects treated with low dose aspirin: the UGLA survey. *Int J Cardiol*. 2012;156(1):69-75.
14. Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ*. 2000;321(7270):1183-7.
15. Nardulli G, Lanás A. [Risk of gastrointestinal bleeding with aspirin and platelet antiaggregants]. *Gastroenterol Hepatol*. 2009;32(1):36-43.
16. Endo H, Sakai E, Kato T, et al. Small bowel injury in low-dose aspirin users. *J Gastroenterol*. 2015;50(4):378-86.
17. Strate LL, Liu YL, Huang ES, Giovannucci EL, Chan AT. Use of aspirin or nonsteroidal anti-inflammatory drugs increases risk for diverticulitis and diverticular bleeding. *Gastroenterology*. 2011;140(5):1427-33.
18. Qaderdan K, Ishak M, Heestermaas AA, et al. Ticagrelor or prasugrel versus clopidogrel in elderly patients with an acute coronary syndrome: Optimization of antiplatelet treatment in patients 70 years and older--rationale and design of the POPular AGE study. *Am Heart J*. 2015;170(5):981-985.e1.

19. Pipilis A, Makrygiannis S, Chrisanthopoulou E, Sourlas N, Kaliambakos S, Ntailianas P. Gastrointestinal bleeding in patients receiving antiplatelet and anticoagulant therapy: practical guidance for restarting therapy and avoiding recurrences. *Hellenic J Cardiol*. 2014;55(6):499-509.
20. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92.
21. De Caterina R, Andersson U, Alexander JH, et al. History of bleeding and outcomes with apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation in the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation trial. *Am Heart J*. 2016;175:175-83.
22. Gargallo CJ, Sostres C, Lanás A. Prevention and Treatment of NSAID Gastropathy. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2014;12(4):398-413.
23. Hernández-díaz S, Rodríguez LA. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Intern Med*. 2000;160(14):2093-9.
24. García-rodríguez LA, Hernández-díaz S. The risk of upper gastrointestinal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, acetaminophen, and combinations of these agents. *Arthritis Res*. 2001;3(2):98-101.
25. Lanás A, Benito P, Alonso J, et al. Safe prescription recommendations for non steroidal anti-inflammatory drugs: consensus document elaborated by nominated experts of three scientific associations (SER-SEC-AEG). *Reumatol Clin*. 2014;10(2):68-84.
26. Johnsen SP, Sørensen HT, Mellekjær L, et al. Hospitalisation for upper gastrointestinal bleeding associated with use of oral anticoagulants. *Thromb Haemost*. 2001;86(2):563-8.
27. De Abajo FJ, García-Rodríguez LA. Risk of upper gastrointestinal tract bleeding associated with selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine therapy: interaction with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and effect of acid-suppressing agents. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(7):795-803.
28. Papatheodoridis GV, Sougioultzis S, Archimandritis AJ. Effects of *Helicobacter pylori* and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on peptic ulcer disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4(2):130-42.
29. Lim YJ, Hong SJ. *Helicobacter pylori* infection in nonsteroidal anti-inflammatory drug users. *Korean J Gastroenterol*. 2014;64(2):70-5.
30. Castellsague J, Riera-guardia N, Calingaert B, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf*. 2012; 35(12):1127-46.
31. Jankovic SM, Aleksic J, Rakovic S, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and risk of gastrointestinal bleeding among patients on hemodialysis. *J Nephrol*. 2009;22(4):502-7.
32. Gillen D, Mccoll KE. Gastroduodenal disease, *Helicobacter pylori*, and genetic polymorphisms. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(12):1180-6.
33. Arisawa T, Tahara T, Shibata T, et al. Association between genetic polymorphisms in the cyclooxygenase-1 gene promoter and peptic ulcers in Japan. *Int J Mol Med*. 2007;20(3):373-8.
34. Lanás A, García-rodríguez LA, Arroyo MT, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut*. 2006;55(12):1731-8.

10. Anexos

Anexo I. Cuestionario

NOACs Case-control study

1

1. HOSPITAL DATA

1.1- Patient code: - -
(Hospital) (case number) (case = 1 control = 0)

1.2- Interview Date:
(day) (month) (year)

2. PATIENT DATA

2.1- Sex: - Male: ☐ - Female: ☐

2.2- Age: Date of birth: day
(month) (year)

2.3- Hospitalization date:

2.4 – Service:
Case:
- Gastro ☐ - Cardio ☐ - Internal Medicine ☐ - Other ☐
Control:
- Inpatient ☐ Outpatient ☐

3- SIGNS AND SYMPTOMS (CASES)**Till hospitalization day**

	YES	NO	UNKOWN	DAYS*
Hematemesis				
"coffee ground" vomit				
Melena				
Hematochezia				
Rectorrhagia				
Syncope				
Sweating				
Asthenia				
Epigastric pain				
Others:				

* 999 for unknown; 888 for chronic (present for long time (> 3 months) not possible to date exactly)

*** **Index day = days since the first symptom.**

(If index day is the same to hospitalization day = 0)

4- CLINICAL HISTORY BEFORE HOSPITALIZATION**4.1.1- Upper gastrointestinal history before hospitalization**

	YES	NO	UNKOWN	Months since diagnosis*
Gastric Ulcer				
Duodenal Ulcer				
Gastroduodenal Ulcer				
Complicated gastroduodenal ulcer**				
- Perforation				
- Pyloric obstruction				
- Upper GI bleeding				
Oesophagitis				
Reflux symptoms				
Dyspepsia				
Pancretic diseases				
Other:				

* 999 Unknown; 888 More than > 5 years

** Mutually exclusive

4.1.2- Lower gastrointestinal history before hospitalization

	YES	NO	UNKOWN	Months since diagnosis*
Diverticular disease				
Diverticulitis				
Inflammatory bowel disease (Crohn, ulcerative colitis)				
Ischemic colitis				
Vascular lesions				
Small bowel ulcer				
Large bowel ulcer				
Lower GI obstruction				
Lower GI bleeding (except haemorrhoidal)				
Lower GI perforation.				
Others: (specify)				

4.2- Cardiovascular history:

	YES	NO	UNKOWN	Months since diagnosis*
Angina				
Myocardial infarction				
Heart failure				
Cerebrovascular event				
Peripheral vascular disease				
Arrhythmias				
High blood pressure				
Dyslipemia				
Left ventricular dysfunction				
Others (specify)				

* 999 Unknown; 888 More than > 5 years

4.3- Chronic rheumatic disease history:

	YES	NO	UNKOWN	Months since diagnosis*
Arthrosis (osteoarthritis)				
Rheumatoid arthritis				
Other				

* 999 Unknown; 888 More than > 5 years

4.4- Other diseases and/or surgery (specify)

.....

.....

5. Toxic consumption

5.1 Smoking

Never ☐

Quitter ☐ Since: Years ____ Months ____

Current ☐ Cigarrets/day :
Since: Years ____

ALCOHOL CONSUMPTION (Only if daily or frequent; exclude if only weekend)

5.2 Wine No ☐ Yes ☐ Glasses: N°/day _

5.3 Beer No ☐ Yes ☐ Glasses: N°/day __

5.4 Liqueur No ☐ Yes ☐ Glasses: N°/day __

5.5 Other (specify)

.....

6 DRUGS:**6.1 Anticoagulants (classic and new)**

	Last dose	Last dose	Treatment duration	Use (if more than one week)	
Drugs	Time (days)*	Dose/day	(write in days till the first year, since that in years)	Regular** - Irregular	Regular dose/day
Dicumarinic (Sintrom)					
Warfarin					
Dabigatran (Pradaxa)					
Rivaroxaban (Xarelto)					
Apixaban (Eliquis)					
Others:					

6.1.1 Testing of coagulation (for both new and classic anticoagulants)

Protrombin activity %	
INR	
Protrombin time (seg)	
TTPA	
Ratio-APTT (seg)	

6.1.2: Reason for oral anticoagulation treatment _____

6.2NSAIDs

	Last dose	Last dose	Liberation	Treatment duration	Use (if more than one week)		Last dose
Drug	Time (days)*	Dose/day	Retard (+)	(write the number in days till the first year, since that in years)	Regular ** Irregular	Dose l/day	Time hours §
Ibuprofen							
Diclofenac							
Aceclofenac							
Naproxen							
Meloxicam							
Piroxicam							
Indometacin							
Aspirin (>300 mg)							
Ketoprofen							
Dexketoprofen							
Celecoxib							
Etoricoxib							
Others							
.....							
Analgesics							
Metamizol							X
Paracetamol, Tramadol							X
Others							

Cases: Time (days) since last dose to the first sign of haemorrhage. Controls: the index day will be the interview day. Controls need not be in good health; inclusion of sick people is sometimes appropriate, as the control group should represent those at risk of becoming a case. Controls should come from the same population as the cases, and their selection should be independent of the exposures of interest (eg. visitors to the hospital...).

(Example: if the last ingestion has been 3 days before the index day, it will be 3).

** Regular = > 5 times/week.

6.2.1 Reason for drug prescription.....

6.2.2. Other Drugs

	Last dose	Last dose	Treatment duration	Use (if more than one week)	
Drugs	Time (days) *	Dose/day	Write in days till 1 year. Since that, write in years	Regular* -Irregular	Dose/day
Glucosamin					

6.2 Antiplatelet agents

	Last dose	Last dose	Treatment duration	Last dose	Use (if more than one week)	
Drugs	Time (days) *	Dose/day	Write in days till 1 year. Since that, write in years	Time in hours §	-Regular** -Irregular	Regular dose/day
Plain aspirin (≤ 300 mg)						
Enteric coated aspirin (≤ 300 mg)***						
Triflusal						
Ticagrelor						
Prasugrel						
Clopidogrel						

6.3 Cardiovascular agents

	Last dose	Last dose	Treatment duration	Last dose	Use (if more than one week)	
Drugs	Time (days) *	Dose/day	Write in days till 1 year. Since that, write in years	Time in hours §	-Regular** -Irregular	Regular dose/day
Nitrates (oral)						
Nitrates						

(path)						
Others (ARAI, IECAS, Diuretics (Furosemida, tiazidas)						

6.4 Antiulcer drugs

	Last dose	Last dose	Treatment duration	Use (if more than one week)	
Drugs	Time (days) *	Dosis/día	Write in days till 1 year. Since that, write in years	Regular ** -Irregular	Dose/day
Omeprazole					
Esomeprazole					
Lansoprazole					
Pantoprazole					
Rabeprazole					
Famotidine					
Ranitidine					
Misoprostol					
Alcalines					
Other.....					

6.5 Psychotropic drugs

	Last dose	Last dose	Treatment duration	Use (if more than one week)	
Drugs	Time (days) *	Dose/day	Write in days till 1 year. Since that, write in years	Regular ** -Irregular	Dose/day
Selective serotonin reuptake inhibitors.....					
Other antidepressant drugs.....					

.....					

6.6 Oral Corticoids

	Last dose	Last dose	Treatment duration	Use (if more than one week)	
Drug	Time (days) *	Dose/day	Write in days till 1 year. Since that, write in years	Regular ** -Irregular	Time (days) *

Cases**Etiology of haemorrhage (cases)**

Gastroscopy ☐ Endoscopic capsule ☐ Colonoscopy ☐
 Angiography ☐ Other ☐

GASTROSCOPY:

Gastric ulcer ☐ Duodenal ☐ Both ☐ Acute mucosal gastric lesion ☐

Acute duodenal mucosal lesions ☐ Vascular lesion ☐

Other reason.....

Visible vessel ☐ Active bleeding ☐ Red clot ☐ Black clot ☐

Fibrin with blood remnants ☐ Clean fibrin ☐

Forrest: _____

Other diagnosis.....

Helicobacter pylori infection No ☐ Yes ☐ No test performed ☐

Ureasa ☐ Histology ☐ Breath test ☐ Others.....

LOWER GASTROINTESTINAL BLEEDING:**Diagnosis:**

	YES
Diverticular disease	
Diverticulitis	
Inflammatory bowel disease (Crohn, ulcerative colitis)	
Ischemic colitis	
Vascular lesions	
Small bowel ulcer	
Large bowel ulcer	
Lower GI obstruction	
Lower GI bleeding (except haemorrhoidal)	
Lower GI perforation.	
No clear diagnosis, but normal urgent endoscopy without bloody remnants	
Others: (specify)	

8. Severity index (cases):

Hematocrit (lowest): _____ Haemoglobin (lowest): _____

Number of blood units transfused: _____

Number of IV iron doses given: _____

Outcome: Persistent bleeding ☐ Rebleeding ☐ Surgery ☐ Discharge ☐
 Death ☐ Others ☐

9. Interview data

9.1- People present during the interview:

- Alone: ☐ - Family: ☐ - Carer: ☐ - Other ☐ _____

9.2 – Information is taken from:

- Case/Control: ☐ - Family: ☐ - Carer: ☐ - Other ☐ _____

9.3- Reliability:

- High: ☐ - Medium: ☐ - Low: ☐

Consecutive cases and controls will be included in all the participant hospitals.

The main characteristics of included patients are: age (18-89 years), hospital admission due to gastrointestinal haemorrhage.

Exclusion criteria:

- a) Variceal or tumoral gastrointestinal bleeding, rebleeding in the same year, Mallory-Weiss, oesophagitis, coagulopathy, Diagnosed cancer in the last 2 years, patients with unreliable sources of information; patients refusing to participate; and in-hospital bleeding patients
- b) Each case will be matched by age (± 5 years), gender with a control. Controls will be obtained from people accompanying or visiting hospitalized patients.

10. Final diagnosis:

1	Gastric ulcer bleeding	
2	Duodenal ulcer bleeding	
3	Gastric acute mucosal lesions bleeding	
4	Upper gastrointestinal bleeding due to other reason (specify)	
5	Unspecified Upper gastrointestinal bleeding reason	
6	Small bowel ulcer GI bleeding	
7	Small bowel erosions GI bleeding	
8	Small bowel vascular lesions bleeding	
9	GI bleeding due to small bowel IBD	
10	GI bleeding due to small bowel diverticuli	
11	Bleeding due to other small bowel lesion (specify)	
12	Unspecified small bowel bleeding reason.	
13	GI bleeding due to large bowel diverticuli	
14	GI bleeding due to large bowel diverticuli infection	
15	GI bleeding due to large bowel erosions	
16	GI bleeding due to large bowel ulcer	
17	GI bleeding due to colitis	
18	GI bleeding due to large bowel vascular lesions (angiodysplasia)	
19	GI bleeding due to ischemic colitis	
20	GI bleeding due to large bowel IBD	
21	GI bleeding due to different large bowel lesion (specify)	
22	GI bleeding due to unspecified large bowel lesion.	
23	Hospital admission due to haemorrhoidal bleeding or Hb drop > 2gr/dL	
24	Unspecified Bowel bleeding (large/small)	
25	Unspecified gastrointestinal bleeding	

11. Notes:**12. Charlson comorbidity index**

Pathology	Score
Coronary disease	1
Congestive heart failure	1
Peripheral vascular disease	1
Cerebrovascular disease	1
Dementia	1
Chronic pulmonary disease	1
Connective tissue disease	1
Peptic ulcer	1
Mild liver disease	1
Diabetes	1
Hemiplegia	2
Moderate-severe renal disease	2
Diabetes with damage to target organs	2
Any tumor, leukemia, lymphoma	2
Solid metastatic tumor	3
Moderate-severe liver disease	6
AIDS	6
1 extra point added for each decade > 50 years	
TOTAL	

13. Rockall UGIB severity index

Parameters	Score
Age (years)	
• >80	2
• 60-79	1
• <60	0
Shock	
• ASP < 100 mmHg; >100 beats per sec	2
• ASP ≥ 100 mmHg; >100 beats per sec	1
• ASP ≥ 100 mmHg; <100 beats per sec	0
Comorbidity	
• Renal and or liver insufficiency, malignancy (metastatic)	3
• Heart failure, myocardial infarction or another major comorbidity	2

• No comorbidity	0
Endoscopic diagnosis	
• Upper GI cancer	2
• Another findings	1
• Normal upper GI endoscopy, Mallory Weiss, no bloody remnants	0
Bloody remnants or stigmata	
• Forrest I,IIA	2
• Forrest IIB, III or normal	0
TOTAL	

Anexo II. Certificado CEICA



Departamento de Salud y Consumo

CEIC Aragón (CEICA)

Informe Dictamen Protocolo Favorable

C.P. PI08-1301 - C.I. PI08/86

10 de diciembre de 2008

Dña. María González Hínjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que este Comité en su reunión de 10 de diciembre de 2008, correspondiente al Acta nº CP10/12/08, ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

Título: Evaluación del riesgo de hemorragia digestiva alta y baja y de los factores de riesgo asociados al tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos o agentes antiagregantes plaquetarios.

Investigador: Ángel Lanás Arbeloa

Versión Protocolo: abril 2008

Versión Hoja Información al Paciente:

Diciembre 2008

2º. Considera que

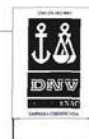
- Se respetan los principios éticos básicos y es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- Se realiza de conformidad con lo establecido en la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica.

3º. Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

Lo que firmo en Zaragoza, a 10 de diciembre de 2008

Fdo:

Dña. María González Hínjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)



Página 1 de 1

COMPOSICIÓN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE ARAGÓN

Dra. María González Hinjos, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón,

CERTIFICA

1º En la reunión celebrada el día 10 de diciembre de 2008, correspondiente al Acta nº **CP10/12/2008**, se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente -Real Decreto 223/2004 y Decreto 26/2003 del Gobierno de Aragón, modificado por el Decreto 292/2005- para que la decisión del citado CEIC sea válida.

3º El CEIC de Aragón, tanto en su composición, como en sus PNT, cumple con las normas de BPC.

4º La composición del CEIC de Aragón en la citada fecha, era la siguiente:

- **Presidente:** Cesar Loris Pablo; Médico. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet. Representante de Comisión de Investigación.
- **Vicepresidente:** Carlos Aibar Remón; Médico. Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Profesional Sanitario experto en epidemiología clínica.
- **Secretaria:** María González Hinjos; Farmacéutica.
- Pilar Comet Cortés; Enfermera. Unidad Mixta de Investigación. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.
- Marina Heredia Ríos; Representante de las Organizaciones de Consumidores y Usuarios.
- Gabriel Hernández Delgado; Médico. Servicio de Radiología. Hospital Universitario Miguel Servet. Representante de Comisión de Investigación.
- Angela Idoipe Tomás; Farmacéutica. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Miguel Servet. Farmacéutica de Hospital.
- María Jesús Lallana Álvarez. Farmacéutica de Atención Primaria de Zaragoza Sector III.
- Jesús Magdalena Belío; Médico. Centro de Salud de Azuara. Médico con labor asistencial y representante del Comité de Ética Asistencial del Área de Atención Primaria II y V.
- Esteban de Manuel Keenoy; Médico. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Representante del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud.
- Mariano Mateo Arrizabalaga; Médico. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.
- Javier Perfecto Ejarque; Médico. Centro de Salud Arrabal. Médico con labor asistencial.
- Alexandra Prados Torres; Médico. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Representante de Comisión de Investigación.
- José Puzo Foncillas; Médico. Servicio de Bioquímica. Hospital General San Jorge. Representante de Comisión de Investigación.
- Susana Torrente Gari; Jurista. Centro de Estudios Sociales. Licenciada en Derecho ajena a la profesión sanitaria.

Para que conste donde proceda, y a petición del promotor,

Zaragoza, a 10 de diciembre de 2008


Firmado: María González Hinjos



Anexo III. Consentimiento informado casos



CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del PROYECTO: **Evaluación del riesgo de hemorragia digestiva alta y baja y de los factores de riesgo asociados al tratamiento con anticoagulantes orales. (Marzo 2014)**

Yo, (nombre y apellidos del participante)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio y he recibido suficiente información sobre el mismo.

He hablado con: (nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1) cuando quiera
- 2) sin tener que dar explicaciones
- 3) sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y para que se realice el análisis de las muestras.

Deseo ser informado sobre los resultados del estudio:

☐ Sí ☐ No (marque lo que proceda)

Acepto que los datos epidemiológicos derivados de este estudio puedan ser utilizados en futuras investigaciones relacionadas con este estudio:

☐ Sí ☐ No (marque lo que proceda)

Doy mi conformidad para que mis datos clínicos puedan ser revisados de forma anónima, tal y como se expresa en la hoja de información del paciente, por personal ajeno al Hospital Clínico, para los fines del estudio, y soy consciente de que este consentimiento es revocable.

He recibido una copia firmada de este Consentimiento Informado.

Firma del participante:

Fecha:

He explicado la naturaleza y el propósito del estudio al paciente mencionado

Firma del Investigador:

Fecha:

Consentimiento informado estudio _____

Versión _____, fecha _____

(Fecha)

(Firma del participante)

INFORMACION SOBRE EL ESTUDIO (PACIENTE)

Objetivo:

Este documento tiene por objeto pedirle su consentimiento para ser incluido como paciente en un Proyecto de Investigación que el Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario y Hospital Miguel Servet de Zaragoza están llevando a cabo y que lleva por título: **Evaluación del riesgo de hemorragia digestiva alta y baja y de los factores de riesgo asociados al tratamiento con anticoagulantes orales**

Los fármacos anticoagulantes son unos de los medicamentos más prescritos en el mundo. Aunque su eficacia en diferentes patologías está ampliamente demostrada, estos fármacos producen importantes efectos secundarios, siendo los efectos hemorrágicos y gastrointestinales los más comunes, algunos de los cuales pueden tener graves consecuencias e incluso ser causa de muerte.

El objetivo del estudio es analizar el perfil de seguridad gastrointestinal de estos fármacos así como identificar los factores ambientales, que incrementan el riesgo de desarrollar efectos adversos asociados al consumo de estos fármacos.

Descripción de los procedimientos del estudio:

Se le está solicitando participar en este estudio porque usted ha padecido hemorragia gastrointestinal asociada o no al consumo de anticoagulantes y/o AINEs. Si usted decide participar, deberá responder a un cuestionario sobre aspectos relativos a su historia médica y esta información será recogida en una base de datos.

Con el consentimiento para participar en este estudio, usted autoriza el uso de sus datos clínicos para investigación. Su datos se almacenarán en el Hospital _____ y al finalizar los estudios estas serán destruidos.

Riesgos:

Su participación en este estudio no supondrá ningún riesgo adicional y no implica ningún cambio en las medidas de diagnóstico y tratamiento que se le van a aplicar.

Participación voluntaria:

Su participación en este estudio es completamente voluntaria y no le supondrá ningún beneficio directo, si bien posiblemente ayudara al mejor conocimiento de la enfermedad en un futuro. No esta prevista ninguna compensación económica por este motivo y tampoco hay contratado un seguro para este estudio.

No hay prevista tampoco ninguna explotación comercial de los datos ni cesión de datos a terceros. Igualmente no se prevee que de los resultados obtenidos se derive la posibilidad de consejo genético alguno, no obstante estos se conservarán un mínimo de 5 años y que pasado ese tiempo usted puede solicitar su cancelación.

Confidencialidad: Los datos recogidos sobre su enfermedad serán tratados de forma confidencial y serán utilizados exclusivamente para el análisis del estudio. Una vez obtenida, su nombre en ningún momento aparecerá asociado a la muestra ya que esta será identificada únicamente por un número o conjunto de dígitos. A la relación de estos datos con su persona sólo tendrán acceso los investigadores del estudio.

Información:

El Dr., del Servicio de Aparato Digestivo de este Hospital, le dará toda la información complementaria del estudio que usted desee. Dicho doctor puede ser contactado llamando al teléfono.....

Médico que participa en la obtención del consentimiento

.....
(nombre del investigador en mayúsculas)

Anexo IV. Consentimiento informado controles



CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del PROYECTO: **Evaluación del riesgo de hemorragia digestiva alta y baja y de los factores de riesgo asociados al tratamiento con anticoagulantes orales. (Marzo 2014)**

Yo, (nombre y apellidos del participante)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio y he recibido suficiente información sobre el mismo.

He hablado con: (nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1) cuando quiera
- 2) sin tener que dar explicaciones
- 3) sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y para que se realice el análisis de las muestras.

Deseo ser informado sobre los resultados del estudio:

☐ Sí ☐ No (marque lo que proceda)

Acepto que los datos epidemiológicos derivados de este estudio puedan ser utilizados en futuras investigaciones relacionadas con este estudio:

☐ Sí ☐ No (marque lo que proceda)

Doy mi conformidad para que mis datos clínicos puedan ser revisados de forma anónima, tal y como se expresa en la hoja de información del paciente, por personal ajeno al Hospital Clínico, para los fines del estudio, y soy consciente de que este consentimiento es revocable.

He recibido una copia firmada de este Consentimiento Informado.

Firma del participante: _____

Fecha: _____

He explicado la naturaleza y el propósito del estudio al paciente mencionado

Firma del Investigador: _____

Fecha: _____

Consentimiento informado estudio _____

Versión _____, fecha _____

(Fecha)

(Firma del participante)

INFORMACION SOBRE EL ESTUDIO (CONTROL)

Objetivo:

Este documento tiene por objeto pedirle su consentimiento para ser incluido como paciente en un Proyecto de Investigación que el Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario y Hospital Miguel Servet de Zaragoza están llevando a cabo y que lleva por título: **Evaluación del riesgo de hemorragia digestiva alta y baja y de los factores de riesgo asociados al tratamiento con anticoagulantes orales**

Los fármacos anticoagulantes y antiinflamatorios no-esteroides también conocidos como AINEs, junto con otros analgésicos, son los medicamentos más prescritos en el mundo. Aunque su eficacia en diferentes patologías está ampliamente demostrada, estos fármacos producen importantes efectos secundarios, siendo los efectos gastrointestinales, hemorrágicos y los cardiovasculares los más comunes, algunos de los cuales pueden tener graves consecuencias e incluso ser causa de muerte.

El objetivo del estudio es analizar el perfil de seguridad gastrointestinal de estos fármacos así como identificar los factores ambientales, que incrementan el riesgo de desarrollar efectos adversos asociados al consumo de estos fármacos.

Descripción de los procedimientos del estudio:

Se le está solicitando participar en este estudio como parte de un grupo de personas que no han tenido ningún episodio de hemorragia digestiva aguda en el momento de comenzar el estudio. La información que usted nos facilite, será comparada con la de aquellos pacientes que sí han padecido alguno de estos episodios. Si usted decide participar, deberá responder a un cuestionario sobre aspectos relativos a su historia médica y esta información será recogida en una base de datos.

Con el consentimiento para participar en este estudio, usted autoriza el uso de sus datos clínicos para investigación. Su datos se almacenarán en el Hospital _____ y al finalizar los estudios estas serán destruidos.

Riesgos:

Su participación en este estudio no supondrá ningún riesgo adicional y no implica ningún cambio en las medidas de diagnóstico y tratamiento que se le van a aplicar.

Participación voluntaria:

Su participación en este estudio es completamente voluntaria y no le supondrá ningún beneficio directo, si bien posiblemente ayudara al mejor conocimiento de la enfermedad en un futuro. No esta prevista ninguna compensación económica por este motivo y tampoco hay contratado un seguro para este estudio.

No hay prevista tampoco ninguna explotación comercial de los datos ni cesión de datos a terceros. Igualmente no se prevee que de los resultados obtenidos se derive la posibilidad de consejo genético alguno, no obstante estos se conservarán un mínimo de 5 años y que pasado ese tiempo usted puede solicitar su cancelación.

Confidencialidad: Los datos recogidos sobre su enfermedad serán tratados de forma confidencial y serán utilizados exclusivamente para el análisis del estudio. Una vez obtenidas su nombre en ningún momento aparecerá asociado a la encuesta ya que ésta será identificada únicamente por un número o conjunto de dígitos. A la relación de estos datos con su persona sólo tendrán acceso los investigadores del estudio.

Información:

El Dr., del Servicio de Aparato Digestivo de este Hospital, le dará toda la información complementaria del estudio que usted desee. Dicho doctor puede ser contactado llamando al teléfono.....

Médico que participa en la obtención del consentimiento

.....
(Nombre del investigador en mayúsculas)